

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **24 JAN. 2000**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

02 AVR. 1999

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 04134 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

JK

DATE DE DÉPÔT

02 AVR. 1999

1

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André BOURGOUIN
BEAUFOR IPSEN - S.C.A.F.
Direction de la Propriété Industrielle
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

n° du pouvoir permanent

LC 041

références du correspondant

RS Cas 277 - AB/CG 01 44 30 43 43

téléphone

date

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

ASSOCIATION INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET ANTIOXIDANT(S) METABOLIQUE(S)

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

3-0-8-1-9-7-1-8-5

code APE-NAF

7-4-1-J

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

51/53 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

A. BOURGOUIN, Mandataire

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

Division Administrative des Brevets

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

9904134

Titre de l'invention :

ASSOCIATION INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE ET ANTIOXIDANT(S) METABOLIQUE(S)

Le (s) soussigné (s)

Monsieur André BOURGOUIN
BEAUFOUR IPSEN - S.C.A.F.
Direction de la Propriété Industrielle
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- 1) AUGUET Michel
29 rue de la Butte de Rheims
91120 PALAISEAU
FRANCE
- 2) HARNETT Jeremiah
32 allée de la Bergerie
91190 GIF-SUR-YVETTE
FRANCE
- 3) CHABRIER de LASSAUNIERE Pierre-Etienne
134 quai Louis Blériot
75016 PARIS
FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 1er avril 1999



A. BOURGOUIN, Mandataire

**ASSOCIATION INHIBITEUR(S) DE NO SYNTHASE
ET ANTIOXIDANT(S) METABOLIQUE(S)**

L'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, au moins une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable. L'invention concerne également un produit comprenant au moins une substance inhibitrice de NO synthase et un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, de ces principes actifs.

Une composition pharmaceutique et un produit selon l'invention sont intéressants dans le traitement de pathologies où le monoxyde d'azote et le métabolisme d'antioxydants (tels que la vitamine E ou le glutathion) ainsi que le statut redox des groupement thiols sont impliqués, et notamment :

. les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires comprenant, par exemple, l'hypertension artérielle, le choc septique, les infarctus cardiaques ou cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses ;

. le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes ;

. les troubles du système nerveux central ou périphérique comme, par exemple, les maladies neurodégénératives où l'on peut notamment citer, les infarctus cérébraux, les démences séniles, y compris la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la maladie de Parkinson, la maladie de Creutzfeld Jacob, les maladies dues aux prions, la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires (anorexie, boulimie...) ;

. les maladies prolifératives et inflammatoires comme, par exemple, le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, la cataracte, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les

amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal (colite, maladie de Crohn) ou du système pulmonaire et des voies aériennes (asthme, sinusites) ainsi que les hypersensibilités de contact ou retardées;

5 . les maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies ;

. les maladies génétiques autosomiques comme la maladie d'Unverricht-Lunborg;

10 . les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou du métabolisme du glutathion et du statut redox des groupement thiols.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication du monoxyde d'azote ou d'un dysfonctionnement du métabolisme du glutathion (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995 ; Packer et al., Alpha-lipoic acid as biological
15 antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995). C'est le cas notamment dans la maladie de Parkinson qui illustre l'invention (Beal MF, Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. Ann. Neurol. 44[Suppl 1], S110-S114, 1998; Donato A et al., Glutathione in Parkinson's disease: a link between oxidative stress and mitochondrial damage. Ann. Neurol. 32, S111-
20 S115, 1992). Dans ce contexte, les médicaments pouvant inhiber la formation du monoxyde d'azote et/ou rétablir la fonctionnalité biologique des groupements thiols ou du glutathion peuvent apporter des effets bénéfiques. Comme cela est exposé dans la partie expérimentale, l'association d'un inhibiteur de NO synthase et d'un antioxydant
25 métabolique, principes actifs agissant par des mécanismes différents, augmente de façon inattendue l'effet thérapeutique de ces principes actifs. Cette invention est particulièrement bien illustrée dans un modèle pathologique expérimental de maladie de Parkinson's : l'intoxication au MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine).

30 L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, au moins une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et au moins un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une substance interférant avec la synthèse de monoxyde d'azote par inhibition de NO synthase et un antioxydant métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols.

- 5 Dans le terme inhibiteur de NO synthase, il faut comprendre tout inhibiteur spécifique ou non spécifique de l'une de ses isoformes qu'elle soit constitutive (neuronale ou endothéliale) ou inductible (Kerwin et al., Nitric oxide : a new paradigm for second messengers, J. Med. Chem. 38, 4343-4362, 1995). Les inhibiteurs de NO synthase selon l'invention peuvent être choisis, par exemple, parmi certains amino-acides, les
10 guanidines, les isothiourées, les nitro- ou cyano-aryles, les amino-pyridines ou aminopyrimidines, les amidines, les indazoles ou les imidazoles tels que définis ci-après.

- Dans le terme substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, il faut comprendre toute substance chimique possédant au moins deux groupement thiols capables de former par oxydation un pont disulfure intra ou
15 intermoléculaire, cette substance pouvant se trouver sous la forme réduite ou oxydée. De tels composés permettent la chélation des cations divalents, la régénération d'antioxydants comme la vitamine E ou le glutathion, et interviennent dans le statut redox des groupement thiols. Les antioxydants métaboliques selon l'invention peuvent être choisis, par exemple, parmi le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque (Packer
20 et al., Alpha-lipoic acid as biological antioxidant, Free Radical Biology & Medicine 19, 227-250, 1995) ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou bien les peptides comportant au moins deux résidus cystéines. Ces substances peuvent être naturelles ou synthétiques.

- Dans une composition pharmaceutique selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase
25 et l'antioxydant métabolique peuvent se présenter sous forme séparée ou sous forme combinée en formant un sel. Bien entendu, la formation d'un sel n'est envisagée que si l'un des principes actifs présente un groupement acide et l'autre principe actif un groupement basique. De préférence, le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un
30 dérivé de l'antioxydant métabolique contenant un groupement acide. Ainsi, l'inhibiteur de NO synthase peut être choisi, par exemple, parmi les composés tels que définis ci-après. L'antioxydant métabolique peut être choisi, par exemple, parmi l'acide lipoïque ou ses dérivés tels que définis ci-après, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine.

L'invention a également pour objet un produit comprenant au moins une substance inhibitrice de NO synthase et au moins une substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison, sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans

5 le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et/ou le statut redox des groupements thiols sont impliqués telles que les troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les troubles du système nerveux central ou périphérique, les maladies prolifératives et inflammatoires, le diabète et ses complications et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde

10 d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupements thiols.

Dans une composition pharmaceutique ou un produit selon l'invention, l'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent se présenter à des doses qui peuvent être identiques ou différentes. Les dosages sont choisis en fonction des composés associés à des diluants ou excipients appropriés.

15 L'inhibiteur de NO synthase et l'antioxydant métabolique peuvent être administrés de manière simultanée ou séquentielle, par la même voie d'administration ou par des voies différentes, suivant qu'ils se présentent sous forme séparée ou combinée. De préférence, les voies d'administration sont orale, parentérale ou topique.

20 Parmi les inhibiteurs de NO synthase, on peut définir les composés de type amino-acide et non amino-acide et amine aromatiques. Les inhibiteurs de NO synthase de type amino-acide peuvent être des composés tels que décrits dans les demandes WO95/00505, WO94/12163, WO96/06076, WO98/28257, ou bien des dérivés de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine tels que décrits dans les demandes WO93/24126, WO95/01972, WO95/24382, WO95/09619 et WO95/22968.

25 Les inhibiteurs de NO synthase de type non amino-acide, peuvent être des composés de la familles des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des aminopyridines ou aminopyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles ainsi que des hétérocycles substitués ou des pipéridines condensées.

30 Les guanidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO95/28377, WO91/04023, WO94/21621, WO96/18607 et WO96/18608.

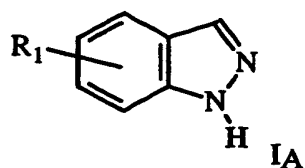
Les isothiourées inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO95/09619, WO96/09286, WO94/12165, WO96/14842, WO96/18607, WO96/18608, WO96/09286, EP717040 et EP718294.

Les nitro- ou cyano-aryles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO94/12163.

Les amino-pyridines ou amino-pyrimidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO94/14780, WO96/18616 et
5 WO96/18617, WO98/45294, WO98/24766, JP98/001470, JP98/120654
JP98/036351.

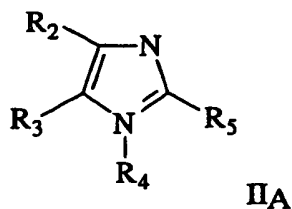
Les amidines inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO95/11014, WO96/01817, WO95/05363, WO95/11231, WO96/14844, WO96/19440, WO98/42696, WO98/58934, WO98/50380,
10 WO98/50382, JP98/265450, ou des composés tels que la N-phényl-2-thiophénecarboximidamide.

Les indazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés tels que définis dans la demande WO98/02442 ou bien des composés de formule générale IA



15 dans laquelle R₁ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical nitro, halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur.

Les imidazoles inhibiteurs de NO synthase peuvent être les composés de formule générale IIA



20 dans laquelle R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène, le radical halo, hydroxy, amino, alkyle ou alkoxy, ou R₂ et R₃ sont liés ensembles et forment le radical phényle condensé avec le cycle imidazole, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou
25 alkényle inférieur ; R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur,

amino, alkyle inférieur amino ou phényle, le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, trifluorométhyle, halo, carboxy, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkényle inférieur ; R₅ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 carbones comme, par exemple, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle, le terme inférieur désigne des groupes comportant 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons comme, par exemple, les groupes vinyle, allyle, propényle, isopropényle, pentényle, butényle, hexanyle, propényle et butadiényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro.

Les piperidines condensés peuvent être les composés tels que définis dans la demande EP870763.

Les hétérocycles substitués peuvent être les composés tels que définis dans les demandes WO98/50372, WO98/42667, WO98/46611, WO99/05131, WO99/01455, JP98/182618.

L'antioxydant métabolique peut être choisi parmi le dithiothreitol, le pyritinol, les composés tels que définies dans la demande EP 381 439, l'acide lipoïque (sous forme racémique ou d'énantiomères) et ses dérivés, les composés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, et les peptides comportant au moins deux résidus cystéine. De préférence, les dérivés de l'acide lipoïque sont les composés tels que définis dans les demandes EP 855396, EP 236929, EP 869126, FR 2707983 et JP94227979.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine (LNA), l'ester méthylique de la L-nitro-arginine (LNAME), la L-N-monométhylarginine (LNMMA), l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole (TRIM), la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la N-phényl-2-thiophèncarboximidamide, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

L'invention a plus particulièrement pour objet une composition ou un produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énantiomères.

5 Les composés inhibiteurs de NO synthase et les antioxydants métaboliques sont commerciaux ou peuvent être préparés par les méthodes connus de l'homme de l'art (ou par analogie à ces dernières) (P. Hamley et al, Bioorganic and medicinal chemistry letters, vol.5 (15), 1573-1576 (1995) ; W. M. Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672 (1996) ; E. P. Garvey et al., The Journal of Biological Chemistry, vol.269(43), 26669-26676 (1994)).

10 Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

15 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Etude pharmacologique des produits de l'invention

L'activité des composés de l'invention a été évaluée *in vivo* sur un modèle de neurotoxicité au MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine).
20 L'administration de MPTP produit un syndrome similaire à la maladie de Parkinson résultant d'une dégénération des neurones nigrostriataux dopaminergiques. Ceci a été observé chez l'homme, le primate et la souris [Langston JW et Ballard PA, Parkinson's disease in a chemist working with 1-méthyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, N.Engl.J.Med. 309, 310 (1983); Burns RS et al., A primate
25 model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 80, 4546-4550 (1983), Heikkila, RE. et al., Dopaminergic neurotoxicity of 1-méthyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice, Science, 224, 1451-1453 (1984)].
30 On injecte trois fois à 2 heures d'intervalle 15-20 mg/kg de MPTP par voie intrapéritoneale à des souris (C57BL6) pesant 15-25 g. Les produits sont injectés par voie orale 90 minutes avant chaque injection de MPTP et 90 min après la dernière et 24 h après la première injection de MPTP. Les souris sont sacrifiées 24 heures après la

- dernière injection de MPTP. Le striatum est prélevé et son taux de dopamine est mesuré par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection électrochimique. Le coefficient d'efficacité des composés est calculé par le rapport : taux de dopamine du groupe produit + MPTP / taux de dopamine du groupe MPTP seul. Un produit dont le coefficient d'efficacité est \geq à 1,5 est considéré comme bénéfique.

Soit A l'inhibiteur de NO synthase et B l'antioxydant métabolique.

Exemple 1

- Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : le N-phényl-2-thiophénecarboximidamine, inhibiteur puissant des NO synthases. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

Composé de l'exemple 1 : 4 groupes d'animaux sont constitués:

- Groupe 1 : traité avec le MPTP;
Groupe 2 : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.
15 Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.
Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	3,24	-
2	3,77	1,16
3	3,81	1,17
4	5,21	1,60

- Les résultats montrent que l'acide lipoïque, sous forme réduite, utilisé comme antioxydant métabolique à la dose de 10 mg/kg est inactif pour protéger l'animal de la chute de dopamine survenant après injection de MPTP. Le N-phényl-2-thiophénecarboximidamine utilisé comme inhibiteur de NO synthase à la dose de 3 mg/kg est également inactif. Par contre, l'association des deux composés se révèle active pour restaurer le taux de dopamine des animaux soumis à la neurotoxicité du MPTP.

Exemple 2

Composé AB, combinaison des principes actifs A et B. Composé A : la NG^Gnitro-arginine, inhibiteur puissant des NO synthases constitutives et inductibles. Composé B : la forme réduite de l'acide lipoïque, antioxydant métabolique.

5 Composé de l'exemple 2 : 4 groupes d'animaux sont constitués :

Groupe 1 : traité avec le MPTP;
Groupe 2 : traité avec A (3 mg/kg) + MPTP.
Groupe 3 : traité avec B (10 mg/kg) + MPTP.
Groupe 4 : traité avec AB + MPTP.

N° du groupe	Taux de dopamine ng/mg de tissu	Coefficient d'efficacité
1	4,11	-
2	6,98	1,69
3	4,48	1,09
4	8,65	2,1

10 La NG^Gnitro-arginine utilisé en tant qu'inhibiteur des NO synthases, active à la dose de 3 mg/kg, a une efficacité augmentée lorsqu'elle est associée à l'acide lipoïque.

Les résultats expérimentaux des exemples 1 et 2 montrent donc un effet potentialisateur voir une synergie entre les deux types de composés.

REVENDICATIONS

- 1- Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, au moins une substance inhibitrice de NO synthase et au moins une substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, et éventuellement un support pharmaceutiquement acceptable.
5
- 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, comprenant, à titre de principe actif, une substance inhibitrice de NO synthase et une substance antioxydante métabolique.
- 3- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme séparée.
10
- 4- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
15
- 5- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de NO synthase et la substance antioxydante métabolique sont sous forme de sel.
- 6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que le sel est formé à partir d'un dérivé de la substance inhibitrice de NO synthase contenant au moins un groupe basique et d'un dérivé de la substance antioxydante métabolique contenant au moins un groupe acide.
20
- 7- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 5 à 6, dans laquelle l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
25
- 8- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est un amino-acide et plus particulièrement des dérivés de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine, ou un composé de la familles

des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.

9- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophénecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.

10- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énantiomères.

11- Produit comprenant au moins une substance inhibitrice de NO synthase et au moins une substance antioxydante métabolique intervenant dans le statut redox des groupements thiols, en tant que produit de combinaison sous forme séparée, pour une utilisation simultanée ou séquentielle dans le traitement de pathologies dans lesquelles le monoxyde d'azote et/ou le statut redox des groupement thiols sont impliqués, pathologies telles que les troubles du système nerveux central ou périphérique, les troubles cérébrovasculaires, les maladies prolifératives et inflammatoires, le choc septique, les irradiations radioactives, les radiations solaires, les transplantations d'organes, les maladies autoimmunes, virales et autosomales, et toutes les pathologies caractérisées par une production ou un dysfonctionnement de monoxyde d'azote et/ou impliquant le statut redox des groupement thiols.

12- Produit selon la revendication 11, pour le traitement des troubles cérébrovasculaires tels que la migraine, les infarctus cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique, les ischémies et les thromboses.

13- Produit selon la revendication 11, pour le traitement des troubles du système nerveux central ou périphérique tels que les maladies neurodégénératives et plus particulièrement la maladie de Parkinson, la douleur, les traumatismes cérébraux ou de la moëlle épinière, l'addiction aux opiacés, à l'alcool et aux substances induisant une accoutumance, les troubles de l'érection et de la reproduction, les désordres cognitifs, les encéphalopathies, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires.

- 14- Produit selon la revendication 11, pour le traitement des maladies autoimmunes et virales telles que le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications incluant les rétinopathies, les néphropathies et les polyneuropathies, la sclérose en plaque, les myopathies.
- 5 15- Produit selon la revendication 11, pour le traitement des maladies prolifératives et inflammatoires telles que le cancer, l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, la glomérulonéphrite, l'hypertension portale, le psoriasis, l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde, les fibroses, les amyloïdoses, les inflammations du système gastrointestinal ou du système pulmonaire et des voies aériennes.
- 10 16- Produit selon l'une de revendications 11 à 15, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est un amino-acide et plus particulièrement des dérivés de la L-arginine, de l'ornithine ou de la lysine, ou un composé de la familles des guanidines, des isothiourées, des nitro- ou cyano-aryles, des amino-pyridines ou amino-pyrimidines, des amidines, des indazoles ou des imidazoles.
- 15 17- Produit selon l'une des revendications 11 à 16, dans lequel l'inhibiteur de NO synthase est choisi parmi la L-nitro-arginine, l'ester méthylique de la L-nitro-arginine, la L-N-monométhylarginine, l'aminoguanidine, l'agmatine, la 2-amino-1-(méthylamino)benzimidazole, le 5-nitro-indazole, 6-nitro-indazole, le 7-nitro-indazole, le 1,2-(trifluorométhylphényl) imidazole, la 2-amino-4-méthyl-
20 6-(2-aminoéthyl)pyridine, la 2-iminopipéridine, la 2-iminohomopipéridine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-thiazine, la 2-imino-5,6-dihydro-1,3-oxazine, la 2-iminotétrahydropyrimidine, la N-phényl-2-thiophénecarboximidamide, la S-éthylisothiourée, la S-méthyl-L-thiocitrulline ou la S-éthyl-L-thiocitrulline.
- 25 18- Produit selon l'une de revendications 11 à 17, dans lequel l'antioxydant métabolique est le dithiothreitol, le pyritinol, l'acide ou ses dérivés, les dérivés dimériques disulfides de penicillamine ou de N-acétylcystéine, ou les peptides comportant au moins deux résidus cystéines.
- 19- Produit selon l'une de revendications 11 à 18, dans lequel l'antioxydant métabolique est l'acide lipoïque, sous forme racémique ou d'énantiomères.